

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 716 625

②1 N° d'enregistrement national :

94 02312

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 47/48(A 61 K 47/48, 31:13, 47:40)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.02.94.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : GOUCHET Franck Amo — FR.

⑦2 Inventeur(s) :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 01.09.95 Bulletin 95/35.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Préparation et utilisation de formes pharmaceutiques et cosmétiques contenant des composés d'inclusion avec les cyclodextrines de cystéamine, sels de cystéamine, ou dérivés de la cystéamine, sous forme de sel ou non.

⑤7 La présente invention concerne des composés d'inclusion de la cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec les cyclodextrines qui augmentent d'une manière significative la stabilité vis-à-vis de l'humidité, le masquage de la saveur et de l'odeur, l'effet radioprotecteur et radicoprotecteur par captage de radicaux libres, la biodisponibilité et la concentration plasmatique maximale de la cystéamine ou du sel de cystéamine ou des dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non.

Elle concerne aussi les procédés de préparation de ces composés et des spécialités pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

FR 2 716 625 - A1



La présente invention concerne des composés d'inclusion de la cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec les cyclodextrines qui augmentent d'une manière significative la stabilité vis-à-vis de l'humidité, le masquage de la saveur et de l'odeur, l'effet radioprotecteur et radicoprotecteur par captage de radicaux libres, la biodisponibilité et la concentration plasmatique maximale de la cystéamine ou du sel de cystéamine ou des dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non.

Elle concerne aussi des procédés de préparation de ces composés.

La cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, (dénomination internationale commune du β -mercaptoethylamine), qui est un médicament à activité anti-cystinotique, radioprotectrice et radicoprotectrice, est très instable, très hygroscopique, possédant de plus une odeur et une saveur insupportables.

En formant un complexe avec la cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, par inclusion dans une cyclodextrine, substituée ou sous sa forme hydratée, on obtient un composé qui possède une activité radicoprotectrice, radioprotectrice, anti-cystinotique, très stable, sans odeur désagréable et sans saveur amère.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques dans lesquels les unités glucopyrannosyliques sont des unités d'enchainements glycosidiques. Les molécules de cyclodextrine présentent une surface extérieure hydrophile, tandis que leur cavité centrale intérieure est apolaire, ce qui permet à d'autres molécules qui sont moins polaires que l'eau de pénétrer dans la cavité lipophilique de la cyclodextrine en formant un complexe d'inclusion.

Les cyclodextrines utilisées dans la présente invention sont des cyclodextrines alpha, bêta et gamma, substituées ou non substituées ou une forme hydratée de ces dernières. Dans la présente invention, on utilise de préférence l'alpha-cyclodextrine.

L'invention a pour objet des composés d'inclusion de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec de la cyclodextrine alpha, bêta et gamma, substituée ou sous forme hydratée, dans un rapport moléculaire "cystéamine ou sel de cystéamine ou dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, / cyclodextrine" compris entre 1:0,5 et 1:15.

Les méthodes de préparation des composés d'inclusion de la cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec une cyclodextrine dans un rapport molaire compris entre 1:0,5 et 1:15 (de préférence 1:1) sont décrites ci-après :

- On met la cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, et la cyclodextrine en solution aqueuse à l'abri de la lumière et à 4°C sous agitation, et on récupère le composé résultant par lyophilisation.
- On mélange la cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, et la cyclodextrine dans de l'eau. On agite ce mélange et on récupère par évaporation le complexe qui se forme.

- On fait réagir une solution aqueuse de cyclodextrine avec une solution organique de cystéamine et on isole par filtration le composé d'inclusion.

L'invention a également pour objet des procédés pour la préparation des composés d'inclusion considérés, ces procédés consistant respectivement :

- 5 • à faire réagir la cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, et la cyclodextrine dans une solution aqueuse et à isoler le composé d'inclusion par dessiccation de la solution,
- 10 • à faire réagir la cystéamine ou le sel de cystéamine ou les dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, et la cyclodextrine dans une solution aqueuse et à isoler le composé d'inclusion par lyophilisation.

Compositions pharmaceutiques : avec le principe actif (cystéamine ou sel de cystéamine ou dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non) complexé par inclusion dans la cyclodextrine, on peut obtenir des compositions pharmaceutiques, sous forme solide ou liquide, que l'on peut administrer par voie orale, rectale, parentérale, par application ou autre.

- 15 L'invention a donc aussi pour objet des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques à activité anticystinotique, radicoprotectrice ou radioprotectrice, qui contiennent comme principe actif les composés d'inclusion décrits précédemment aux concentrations comprises entre 0,01 et 25 %. Elle a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques qui contiennent ce principe actif à raison de 1 à 1000 mg par unité de dosage.

- 20 L'invention a aussi pour objet des compositions cosmétiques sous forme d'émulsions, de micro-émulsions, d'émulsions multiples, de cristaux liquides et systèmes multicouches, de laits, de pommades, d'huiles, de lotions, de gels, de solutions aqueuses ou alcooliquessss, de cires, de lipsticks, etc.

- 25 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description qui va suivre, à titre d'exemple non limitatif.

Caractérisation du composé d'inclusion de la cystéamine ou du sel de cystéamine ou des dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec l'alpha-cyclodextrine

Le composé d'inclusion a été caractérisé au moyen des éléments suivants :

- 30 1. *détermination quantitative de la cystéamine ou du sel de cystéamine ou des dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, incluse dans l'alpha-cyclodextrine*
- la quantité de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, incluse dans le complexe avec l'alpha-cyclodextrine a été caractérisée par HPLC (High Pressure Liquid Chromatography, c'est à dire Chromatographie Liquide à Haute Pression) dans les conditions expérimentales
- 35 suivantes :

- phase mobile

heptane sulfonate	0,3 %
H ₂ SO ₄ (qsp)	pH 2,5
rapport méthanol / eau	75 / 25
- 40

- débit	0,6 ml / min
- colonne	C ₁₈ Nucleosyl 15
- longueur d'onde utilisée	UV à 205 nm
- temps de rétention	8 min

- 5 • dosage de la cystéamine ou cystéamine-HCl par la réaction d'Ellman

Le dosage est effectué par réduction du réactif d'Ellman. En présence de cystéamine, le réactif vire au jaune; la coloration est mesurée au spectrophotomètre à 412 nm.

10 2. *analyse thermique différentielle :*

La figure 1 représente le thermogramme relatif à la cystéamine, la figure 2 représente le thermogramme relatif au mélange physique de cystéamine et d'alpha-cyclodextrine, la figure 3 représente le thermogramme d'un composé d'inclusion (1:2) de cystéamine avec l'alpha-cyclodextrine.

- 15 La courbe du composé d'inclusion (figure 3) ne présente pas le pic de fusion à 89°C qui est en revanche présent sur la courbe de la cystéamine (figure 1), ce qui prouve que la formation du composé d'inclusion a eu lieu.

A. EXEMPLES DE COMPOSÉS

- 20 Quelques exemples de composés qui illustrent la présente invention sont présentés ci-après.

Exemple A.1 :

- 25 On ajoute une solution de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, (0,067 g dans 20 ml d'acétone) à une solution d'alpha-cyclodextrine (2,5 g dans 20 ml d'eau) [rapport molaire cystéamine ou sel de cystéamine ou dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, / cyclodextrine : 1/1].

On a maintenu les deux solutions, mélangées, sous agitation pendant 4 heures à une température de 10°C. On a recueilli le précipité par une dessiccation sous vide.

30

Exemple A.2 :

On a formé une solution d'un mélange de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, (0,067 g) et d'alpha-cyclodextrine (2,5 g), dans un rapport molaire 1/1, dans 20 ml d'eau.

- 35 Après deux heures, on a soumis la solution à une dessiccation sous vide et on a obtenu le complexe voulu.

Exemple A.3 :

On a formé une solution d'un mélange de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, (0,067 g) et d'alpha-cyclodextrine, dans un rapport molaire 1/1, dans 20 ml d'eau.

- 5 On a maintenu le mélange sous agitation pendant deux heures à une température de 4°C et à l'abri de la lumière. Après cette période, on a filtré la solution et on l'a lyophilisée, aux conditions suivantes : congélation : 4 heures à -20°C ; sublimation : 12 heures à +30°C.

B. COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES :

10

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques sont formulées ci-après sous formes d'unités de dosage et chacune de ces unités peut contenir de 1 à 1000 mg de principe actif.

- 15 On présente ci-après les exemples qui illustrent les compositions pharmaceutiques et cosmétiques que l'on peut obtenir au moyen de la présente invention, étant établi que les exemples présentés ne sont pas limitatifs.

Exemple B.1 : comprimés (obtenus par compression directe)

- 20 • cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 900 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
• lactose 50 mg
• phosphate de calcium 60 mg
• stéarate de magnésium 5 mg
- 25 méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion cystéamine / alpha-cyclodextrine avec du lactose et du phosphate de calcium. On ajoute le stéarate de magnésium à ce mélange et on comprime le mélange final de manière à obtenir des comprimés dont chacun contient 50 mg de cystéamine.

Exemple B.2 : comprimés (obtenus par compression directe)

- 30 • chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 666 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
• lactose 50 mg
• phosphate de calcium 60 mg
• stéarate de magnésium 5 mg
- 35 méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine avec du lactose et du phosphate de calcium. On ajoute le stéarate de magnésium à ce mélange et on comprime le mélange final de manière à obtenir des comprimés dont chacun contient 50 mg de cystéamine.

Exemple B.3 : capsule

- cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 900 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- hydroxypropylméthylcellulose 70 mg
- stéarate de magnésium 15 mg

méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion cystéamine / alpha-cyclodextrine avec de l'hydroxypropylméthylcellulose et du stéarate de magnésium et on introduit le mélange obtenu dans des capsules de gélatine, chaque capsule contenant 50 mg de principe actif.

Exemple B.4 : capsule

- chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 666 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- hydroxypropylméthylcellulose 70 mg
- stéarate de magnésium 15 mg

méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine avec de l'hydroxypropylméthylcellulose et du stéarate de magnésium et on introduit le mélange obtenu dans des capsules de gélatine, chaque capsule contenant 50 mg de principe actif.

Exemple B.5 : sachets

- cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 900 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- sorbitol 2920 mg
- aspartame 18 mg

méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion cystéamine / alpha-cyclodextrine dans du sorbitol; on ajoute de l'aspartame à ce mélange, qu'on introduit ensuite dans des sachets thermosoudables contenant chacun 50 mg de principe actif.

Exemple B.6 : sachets

- chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 666 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- sorbitol 2920 mg
- aspartame 18 mg

méthode de préparation : on mélange le composé d'inclusion chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine dans du sorbitol; on ajoute de l'aspartame à ce mélange, qu'on introduit ensuite dans des sachets thermosoudables contenant chacun 50 mg de principe actif.

Exemple B.7 : suppositoires

- cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 900 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- glycérides d'acides gras 1320 mg

5 méthode de préparation : on fait fondre les glycérides d'acides gras qui constituent l'excipient utilisé pour les suppositoires. Après la fusion, on ajoute le composé cystéamine / alpha-cyclodextrine et on verse le mélange dans des moules pour suppositoires. On laisse refroidir l'ensemble et on obtient des suppositoires qui contiennent 50 mg de principe actif.

10

Exemple B.8 : suppositoires

- chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 666 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- glycérides d'acides gras 1320 mg

15 méthode de préparation : on fait fondre les glycérides d'acides gras qui constituent l'excipient utilisé pour les suppositoires. Après la fusion, on ajoute le composé chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine et on verse le mélange dans des moules pour suppositoires. On laisse refroidir l'ensemble et on obtient des suppositoires qui contiennent 50 mg de principe actif.

20

Exemple B.9 : sirop

- cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 900 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
- solution de sorbitol à 75 % 45000 mg
- 25 • hydroxyéthylcellulose 180 mg
- glycérine 13000 mg
- acide benzoïque 220 mg
- acide tartrique 110 mg
- eau déminéralisée 50000 mg

30 méthode de préparation : on ajoute l'hydroxyéthylcellulose à de l'eau chaude; on ajoute à cette solution l'acide tartrique, l'acide benzoïque, le composé cystéamine / alpha-cyclodextrine et la glycérine. On ajoute ensuite au mélange obtenu la solution de sorbitol à 75 %. 100 ml de solution ainsi obtenue contiennent 50 mg de principe actif.

35

Exemple B.10 : sirop

- chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 666 mg
(correspondant à 50 mg de principe actif)
 - solution de sorbitol à 75 % 45000 mg
 - 5 • hydroxyéthylcellulose 180 mg
 - glycérine 13000 mg
 - acide benzoïque 220 mg
 - acide tartrique 110 mg
 - eau déminéralisée 50000 mg
- 10 méthode de préparation : on ajoute l'hydroxyéthylcellulose à de l'eau chaude; on ajoute à cette solution l'acide tartrique, l'acide benzoïque, le composé chlorhydrate de cystéamine / alpha-cyclodextrine et la glycérine. On ajoute ensuite au mélange obtenu la solution de sorbitol à 75 %. 100 ml de solution ainsi obtenue contiennent 50 mg de principe actif.

15

Exemple B.11 : application cosmétique

- cystéamine / alpha-cyclodextrine (1:1) 18 mg
(correspondant à 1 mg de principe actif)
 - sphingolipides 100 mg
 - 20 • huile de vaseline 99800 mg
- méthode de préparation : le composé cystéamine / alpha-cyclodextrine est mélangé avec les sphingolipides et la vaseline. Le mélange obtenu est chauffé à 75°C pendant une heure, jusqu'à l'obtention d'un mélange transparent et homogène. Le mélange reste limpide après refroidissement et peut être émulsionné dans les formules
- 25 cosmétiques ou autres.

REVENDEICATIONS

1. Composés d'inclusion de cystéamine ou de sel de cystéamine ou de dérivés de cystéamine, sous forme de sel ou non, avec des cyclodextrines alpha, bêta ou gamma, substituées ou sous forme hydratée, dans un rapport moléculaire cystéamine / cyclodextrine compris entre 1:0,5 et 1:15.
2. Composés suivant la revendication 1., caractérisés en ce que la cyclodextrine est de type alpha et en ce que le rapport moléculaire principe actif / cyclodextrine est de type 1:1.
3. Procédé pour la préparation de composés selon l'une des revendications 1. ou 2., caractérisé en ce qu'on fait réagir une solution aqueuse de cyclodextrine avec une solution organique de cystéamine et en ce qu'on isole par filtration le composé d'inclusion.
4. Procédé pour la préparation de composés selon l'une des revendications 1. ou 2., caractérisé en ce qu'on fait réagir la cystéamine et la cyclodextrine dans une solution aqueuse et en ce qu'on isole le composé d'inclusion par dessiccation de la solution.
5. Procédé pour la préparation de composés selon l'une des revendications 1. ou 2., caractérisé en ce qu'on fait réagir la cystéamine et la cyclodextrine dans une solution aqueuse et en ce qu'on isole le composé d'inclusion par lyophilisation.
6. Compositions pharmaceutiques, à activité anticystinotique, radioprotectrice ou radicoprotectrice qui contiennent comme principe actif ou excipient les composés d'inclusion tels qu'en l'une des revendications 1. ou 2.
7. Compositions cosmétiques à activité radicoprotectrice, qui contiennent comme principe actif ou excipient les composés d'inclusion tels qu'en l'une des revendications 1. ou 2.
8. Compositions pharmaceutiques, selon la revendication 6., qui contiennent le principe actif à raison de 1 à 1000 mg par unité de dosage.
9. Compositions cosmétiques, selon la revendication 7., caractérisées en ce qu'elles contiennent plusieurs composés d'inclusion de l'une des revendications 1. ou 2., aux concentrations comprises entre 0,01 et 25 %.
10. Compositions cosmétiques, selon l'une quelconque des revendications 7. ou 9., caractérisées en ce qu'elles sont des émulsions, des micro-émulsions, des émulsions multiples,

cristaux liquides et systèmes multicouches, des laits, des pommades, des huiles, des lotions, des gels, des solutions aqueuses ou alcooliques, des cires, des lipsticks, etc.

FIGURE 1
THERMOGRAMME : CYSTEAMINE

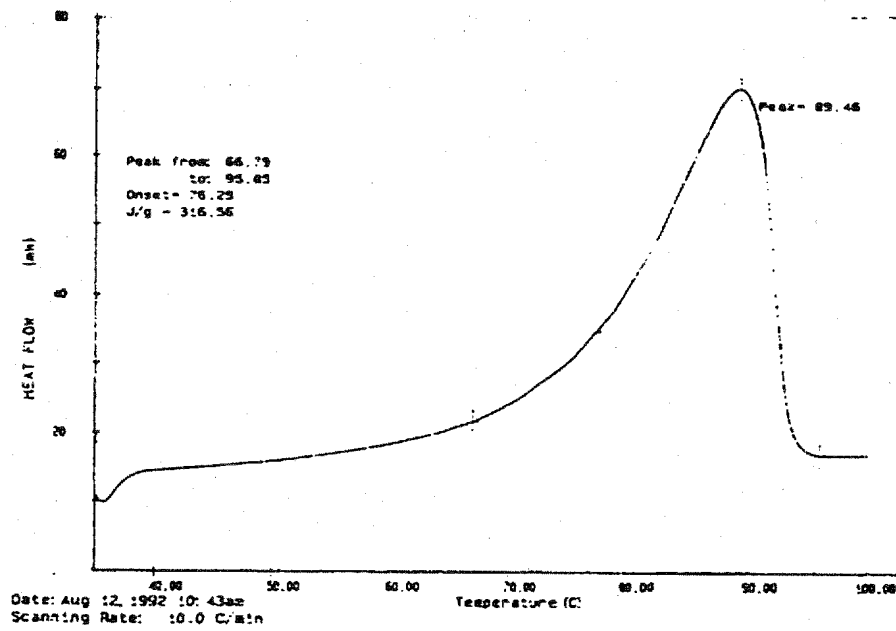
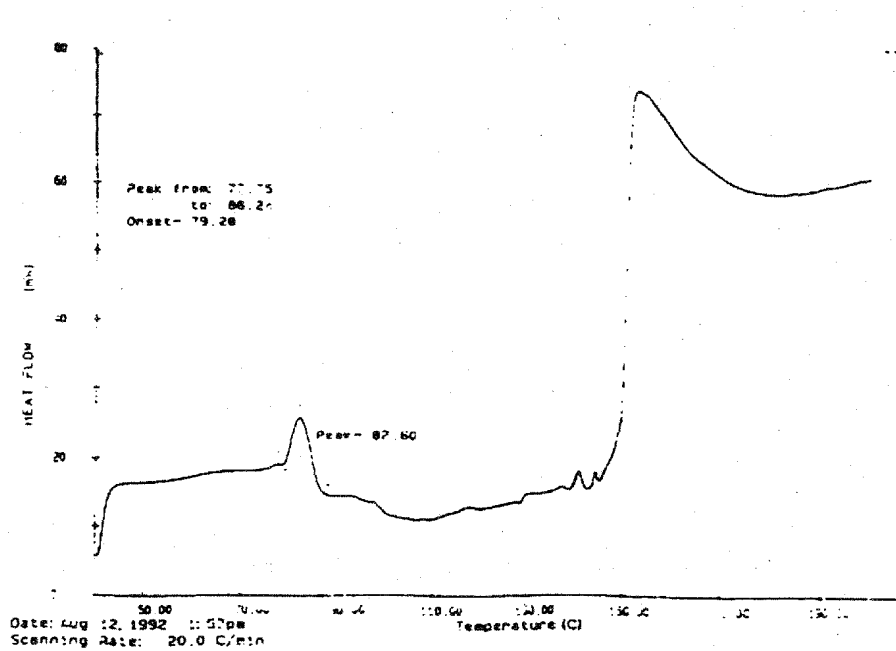
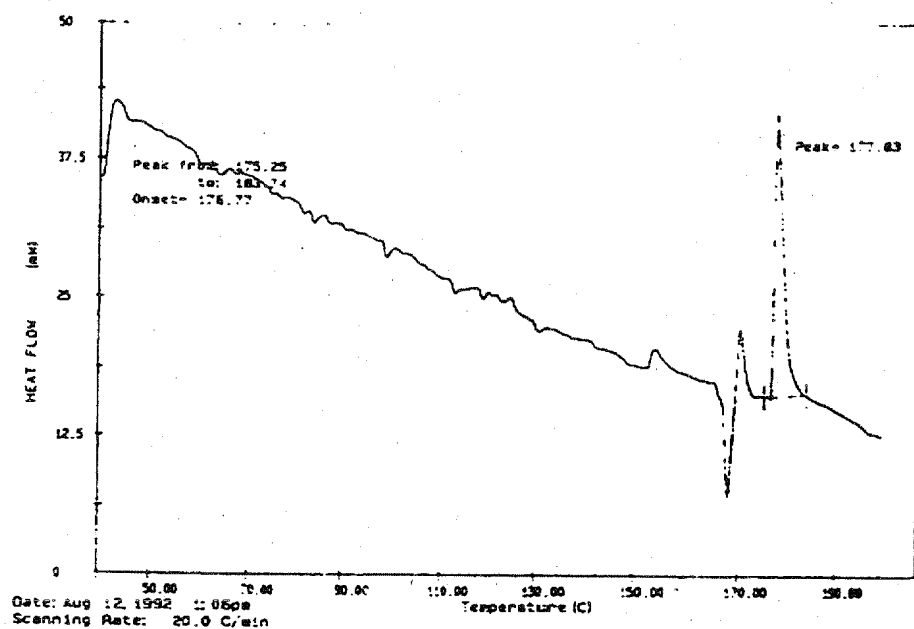


FIGURE 2
THERMOGRAMME :
MELANGE PHYSIQUE CYSTEAMINE / ALPHA-CYCLODEXTRINE



5
10
15
20
25
30
35

FIGURE 3
THERMOGRAMME :
COMPOSE D'INCLUSION CYSTEAMINE / ALPHA-CYCLODEXTRINE (1:2)



INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2716625

N° d'enregistrement national

FA 503281
FR 9402312

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO-A-93 25239 (ADVANCED MAGNETICS INC.) * revendications 1,9,10,19 *	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 8)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
30 Novembre 1994		Berte, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite B : document inventif</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>		